

УДК 616.21-022.7-097.1/3-053.2+615.281

А.И. Бобровицкая, Т.Ф. Голубова, Л.А. Захарова, Е.С. Карачаева

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ПРИ ЭБВИ, РРЗ, АДВИ НА ФОНЕ АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», Крым, г. Евпатория, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Резюме. В последние годы большое внимание уделяется про- и противовоспалительным цитокинам, участвующим в процессах врожденного иммунитета, действие которых связано с биологическими эффектами, определяющими тяжесть течения и исход острых вирусных инфекций. Цитокиновый статус оценивали по показателям содержания IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-10 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Сопоставление показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови имеет информативное значение для рационального назначения антивирусной терапии и индуктора эндогенного интерферона. Сравнительный анализ содержания цитокинов в ответ на внедрение этиологического агента при ЭБВИ, РРЗ, АДВИ позволил установить более активную продукцию IL-1 β , IL-6, IL-10 в остром периоде болезни, ответственных за воспалительный процесс. Использование цитокинов IL-1 β , IFN- α , IFN- γ в динамике при ЭБВИ, РРЗ, АДВИ следует считать менее инвазивным методом, позволяющим прогнозировать продолжительность заболевания.

Ключевые слова: дети, цитокиновый статус, интерферон, ЭБВИ, РРЗ, АДВИ

В последние годы большое внимание уделяется про- и противовоспалительным цитокинам, участвующим в процессах врожденного иммунитета, действие которых связано с биологическими эффектами, определяющими тяжесть течения и исход острых вирусных инфекций. Системе цитокинов принадлежит ведущая роль в надзоре за генетическим постоянством клеточных структур, ответственных за распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации, а также в регуляции взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем организма [1, 2].

Интерфероны (ИФН) — одна из наиболее изученных групп цитокинов, представленных семейством белков с противовирусной, иммуномодулирующей, антипролиферативной и другими видами биологической активности.

Наряду с изученными свойствами ИФН, обладающих универсальными противови-

русными свойствами (способностью к ингибированию репродукции РНК- и ДНК-содержащих вирусов и сигнализирующих здоровым клеткам об опасности заражения), особая роль отведена IL-1 β , IL-8 и IL-17. В результате непрямого иммунорегулирования воспалительных процессов путем влияния на продукцию IL-8 и GM-CSF (гемопоэтический ростовой фактор) реализуется защита против патогенов: бактерий, вирусов [1, 3].

Известно, что Th-17 клетки индуцируют воспаление и способствуют активации иммунопатологических процессов. Сигналы, которые осуществляются через IL-8 и IL-17, являются приоритетными для привлечения нейтрофилов в очаг воспаления. Кроме того, доказана роль IL-17 в активации иммунного ответа по Th-2 типу, ответственного за развитие аллергических реакций [1, 4, 5].

Согласно данным авторов [1, 6], IFN- γ вызывает апоптоз и гибель инфицированных и здоровых клеток, нарушение пролиферации и барьерной функции эпителия. Это препятствует репарации тканей в органах, способствует суперинфекции, тогда как интерфероны I типа (IFN- α/β) повреждающего действия не оказывают [1, 6]. Способ прогнозирования тяжести заболевания и продолжительности синдромов на основании коэффициентов соотношения IFN- γ /IL-10 и IFN- γ /IL-4, увеличение которых в несколько раз свидетельствует о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу и позволяет прогнозировать неблагоприятное течение болезни [7, 8].

Цель: изучить особенности системной цитокиновой продукции и оценить эффективность антивирусной терапии у детей с верифицированным диагнозом ЭБВИ, РРЗ, АДВИ.

Материал и методы исследования. Цитокиновый статус оценивали по показателям содержания IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-10

в сыворотке крови методом иммуноферментного анализ. Оценка эффективности противовирусной терапии при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции на основе показателей цитокинового профиля представлена в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1 при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции в крови снижено на 60,11% содержание ИФН- α , 45,04% — ИФН- γ ; РРЗ: 48,22% и 36,57%; АДВИ — 57,12% и 42,97% соответственно по сравнению с уровнем детей контрольной группы статистически достоверно ($p < 0,05$) на фоне повышения содержания ИЛ-1 β на 121,16%, ИЛ-6 — 339,95% и ИЛ-10 — 181,71 % при ЭБВИ; РРЗ: 119,92%, 200,00% и 201,21%; АДВИ: 138,18%, 150,00% и 111,38% соответственно. Соотношение ИФН- α и ИФН- γ / ИЛ-10 в остром периоде было снижено на 81,72 % (ЭБВИ), 69,81% (РРЗ), 74,54% (АДВИ) по сравнению с уровнем у детей контрольной группой.

На фоне проводимой антивирусной терапии (3-я неделя болезни) при первичной форме ЭБВИ содержание ИФН- α превыси-

ло физиологический уровень на 44,74%, ИФН- γ — 55,17%, ИЛ-1 β — 45,76%, ИЛ-6 — 69,46%, ИЛ-10 — 235,36%; РРЗ: 7,37%, 13,51%, 9,70%, 21,10% и 139,43%; АДВИ: 22,24%, 4,83%, 24,60%, 27,45% и 151,62% соответственно, то есть при ЭБВИ увеличилось содержание в 3,62 раза ИФН- α , 2,83 — ИФН- γ на фоне снижения в 1,51 — ИЛ-1 β , 2,59 — ИЛ-6 и 1,23 — ИЛ-10; рекуррентных респираторных заболеваниях увеличения содержания в 2,0 раза ИФН- α , 1,78 — ИФН- γ , 0,24 — ИЛ-10 и снижения в 2,0 — ИЛ-1 β , 2,47 — ИЛ-6; аденовирусной инфекции увеличение в 2,85 раза содержания ИФН- α , 1,83 — ИФН- γ , 1,19 — ИЛ-6 и снижения в 1,91 — ИЛ-1 β и 1,96 — ИЛ-10 статистически достоверно ($p < 0,05$). Соотношение ИФН- α и ИФН- γ / ИЛ-10 (3-я неделя болезни) было снижено на 54,33 % (ЭБВИ), 53,15 % (РРЗ), 56,76 % (АДВИ) по сравнению с уровнем у детей контрольной группой (22,16 усл. ед).

Учитывая вышеизложенное, оценка показателей цитокинового профиля необходима для оптимизации терапии при вирусных заболеваниях (Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях, аденовирусной инфекции).

Таблица 1. Содержание показателей интерферонов, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей, получавших антивирусную терапию при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ в зависимости от периода болезни ($M \pm m$, пг/мл)

Показатели	ЭБВИ (n = 36)	РРЗ (n = 64)	АДВИ (n = 32)	Контрольная группа (n = 90)
Острый период				
ИФН- α	4,93 \pm 0,87*	6,40 \pm 0,48*	5,30 \pm 0,94*	12,36 \pm 2,72
ИФН- γ	23,18 \pm 2,11*	26,75 \pm 2,75*	24,05 \pm 2,99*	42,17 \pm 3,61
ИЛ-1 β	25,08 \pm 2,44*	24,94 \pm 1,62*	27,01 \pm 1,88*	11,34 \pm 1,38
ИЛ-6	21,47 \pm 3,12*	14,64 \pm 2,92*	12,20 \pm 1,23*	4,88 \pm 1,61
ИЛ-10	6,93 \pm 0,23*	4,95 \pm 0,14*	5,20 \pm 0,09*	2,46 \pm 0,22
ИФН- α и ИФН- γ / ИЛ-10	4,05 \pm 0,96*	6,69 \pm 1,36*	5,64 \pm 1,15*	22,16 \pm 2,42
(3-я неделя болезни) период реконвалесценции				
ИФН- α	10,17,89 \pm 1,17*	13,27 \pm 0,88**	15,11 \pm 0,99**	12,36 \pm 2,72
ИФН- γ	65,62 \pm 1,31*	47,87 \pm 1,77**	44,21 \pm 1,98**	42,17 \pm 3,61
ИЛ-1 β	16,53 \pm 1,32*	12,44 \pm 0,79**	14,13 \pm 1,43**	11,34 \pm 1,38
ИЛ-6	8,27 \pm 0,84*	5,91 \pm 0,65**	6,22 \pm 0,71**	4,88 \pm 1,61
ИЛ-10	8,25 \pm 0,14*	5,89 \pm 0,12*	6,19 \pm 0,19*	2,46 \pm 0,22
ИФН- α и ИФН- γ / ИЛ-10	10,12 \pm 1,52*	10,38 \pm 1,22*	9,58 \pm 2,11*	22,16 \pm 3,42

Примечание: достоверность различия между показателями групп: * при $p < 0,05$, ** $p > 0,05$

Угнетение ИФН-ответа в сочетании с повышением активности провоспалительных реакций, способствует генерализации инфекции.

Сравнительный анализ показателей цитокинов в ответ на внедрение этиологического агента при ЭБВИ, РРЗ, АДВИ позволил выявить их активную продукцию: информативными следует оценить IL-1 β ответственные за воспалительный процесс; низкие показатели продукции IFN- α и IFN- γ в сочетании с повышением содержания IL-10, которые приводят к увеличению соотношения IFN- α и IFN- γ /IL-10, что позволит прогнозировать вероятность развития пролонгации течения болезни, осложнений и неблагоприятных исходов.

Следовательно, сопоставление показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови имеет информативное значение для рационального назначения антивирусной терапии и индуктора эндогенного интерферона.

Выводы. Изучение динамики цитокиновых реакций при ЭБВИ, РРЗ, АДВИ определены достоверными различиями в содержании отдельных цитокинов на системном уровне.

Сравнительный анализ содержания цитокинов в ответ на внедрение этиологического агента при ЭБВИ, РРЗ, АДВИ позволил установить более активную продукцию IL-1 β , IL-6, IL-10 в остром периоде болезни, ответственных за воспалительный процесс.

Низкие показатели продукции IFN- α и IFN- γ в сочетании с повышением содержания IL-10, приводят к увеличению соотношения IFN- α и IFN- γ / IL-10 у всех детей (ЭБВИ — 4,05; РРЗ — 6,69; АДВИ — 5,64 при норме 22,16 усл. ед.). Это позволило прогнозировать вероятность развития пролонгации течения болезни, осложнений и неблагоприятных исходов и требует коррекции терапии с использованием антивирусной терапии и индуктора эндогенного интерферона.

Использование цитокинов IL-1 β , IFN- α , IFN- γ в динамике при ЭБВИ, РРЗ, АДВИ следует считать менее инвазивным методом, позволяющим прогнозировать продолжительность заболевания.

A.I. Bobrovitskaya, T.F. Golubova, L.A. Zakharova, E.S. Karachaev
INDICATORS OF CYTOKINE STATUS IN CHILDREN WITH EBVI, RRH, ADVI ON THE BACKGROUND OF ANTIVIRAL THERAPY

Summary. *In recent years, much attention has been paid to pro- and anti-inflammatory cytokines involved in the processes of innate immunity, the action of which is associated with biological effects that determine the severity of the course and outcome of acute viral infections. The cytokine status was assessed by the content of IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-10 in blood serum by enzyme immunoassay. Comparison of indicators of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum is informative for the rational appointment of antiviral therapy and an inducer of endogenous interferon. Comparative analysis of the content of cytokines in response to the introduction of an etiological agent in EBVI, RRH, ADVI allowed us to establish a more active production of IL-1 β , IL-6, IL-10 in the acute period of the disease, responsible for the inflammatory process. The use of cytokines IL-1 β , IFN- α , IFN- γ in dynamics in EBVI, RRH, ADVI should be considered a less invasive method that allows predicting the duration of the disease.*

Key words: *children, cytokine status, interferon, EBVI, RRH, ADVI*

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3(2):16-21.
2. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010; 129(3):311-321.
3. Henry T., Kirimanjeswara G.S., Ruby T., Jones J.W., Peng K., Perret M., Ho L., Sauer J.D., Iwakura Y., Metzger D.W., Monack D.M. Type IIFN signaling constrains IL-17A/F secretion by gamma delta T cells during bacterial infections. *J Immunol*, 2010; 184(7): 3755-3767.
4. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 2005; 6(11):1123-1132.
5. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Семейство интерлейкинов-17. *Аллергология и иммунология*. 2015; 16(1):154-164.
6. Major J. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *J. Major. Stefania Crotta, 1 Miriam Llorian, 2 Teresa M. McCabe, Hans Henrik Gad, et al Science* 07 Aug 2020: Vol. 369, Issue 6504, pp. 712-717 DOI: 10.1126/science.abc2061.
7. Патент No2424768 – Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях от 19.06.2009. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Калинина Н.М., Образцова Е.В., Осидак Л.В.
8. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии. *Детские инфекции*. 2017; 16(1):7-12.